

Aus dem Hygienischen Institut der Stadt und Universität Frankfurt a. M.

(Direktor: Professor Dr. Schloßberger)

**Über die Wirkung
von 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan
und von
 γ -Hexachlorcyclohexan auf Zecken und Schaben.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt a. M.

vorgelegt von Georg Langbein aus Friedlos / März 1948

Referent: Prof. Dr. H. Schloßberger

Coreferent: Prof. Dr. G. Taubmann

Dekan: Prof. Dr. A. Lauche



MEINER MUTTER



Wirkung insektizider Mittel.

Die Entdeckung der parasitotropen Wirkung zweier synthetischer Kohlenwasserstoffverbindungen, des 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethans und des γ -Hexachlorcyclohexans bedeutet einen wesentlichen Fortschritt für die praktische Schädlingsbekämpfung. Beide Stoffe zeichnen sich im Vergleich zu den bisherigen Insektiziden durch ihre elektive hohe Toxizität auf den Arthropodenkörper und ihre relative Unschädlichkeit dem Säugerorganismus gegenüber aus.

Bereits im Jahre 1872 gelang A. Bayer in Straßburg erstmalig die Synthese des Dichlordiphenyltrichlormethylmethans. Zwei Jahre später beschrieb uns der deutsche Student Othmar Zeidler in seiner Inauguraldissertation in Straßburg die Darstellung und Eigenschaften der Verbindung, ohne jedoch ihr insektizides Vermögen erkannt zu haben. Fast 68 Jahre vergingen, bis die Aufmerksamkeit schweizer Wissenschaftler auf der Suche nach einem neuen wirksamen Insektizid auf das Dichlordiphenyltrichlormethylmethan gelenkt wurde. Bei der Synthese dieser chemischen Verbindung glaubte man zunächst nur ein hochwirksames Insektenfraßgift von guter Dauerwirkung gefunden zu haben. P. Müller stellte jedoch bei der Bekämpfung des Koloradokäfers fest, daß auch verpuppungsreife Larven des Käfers, die nicht von den mit Gesarol bespritzten Blättern des Kartoffelkrautes gefressen hatten, nach 24 Stunden einer tödlichen Vergiftung erlagen. Man kam so zur Überzeugung, daß der Wirkstoff des Gesarols, das Dichlordiphenyltrichlormethylmethan, nicht nur durch perorale Zufuhr, sondern schon durch einfache Berührung das Insekt dermaßen schädigte, daß es bereits infolge der intensiven Giftwirkung des Mittels nach relativ kurzer Zeit einging. Mehrere Versuche an verschiedenen Insekten und Spinnentieren bewiesen die außerordentlich hohe Kontaktgiftwirkung des Mittels im Vergleich zu den bisher bekannten Berührungsgiften. In der Schweiz wurden seit 1942 die beiden patentierten Präparate der I. R. Geigy A. G., Neocid und Gesarol, die 3—10 % Dichlordiphenyltrichlormethylmethan als Wirkstoff enthalten, mit großem Erfolg zur Bekämpfung schädlicher Insekten angewandt.

In Laboratoriumsversuchen im hygienischen Institut der Universität Zürich erwies sich Neocid gegen Kleiderläuse, die unter physiologischen Bedingungen in Nuttalschalen gehalten wurden, als hundertprozentig wirkendes Antipediculosum. Diese Erfolge stellten einen wesentlichen Fortschritt auf dem Gebiet der Fleckfieberbekämpfung dar. An die Stelle der umständlichen Heißluft- oder Wasserdampfentlausung trat das in seiner Anwendung einfache Neocid, das sowohl als Pulver als auch als Emulsion angewandt werden konnte. Die auf Veranlassung der Commission Mixte

de Secours des internationalen Komitees vom Roten Kreuz in den Fleckfiebergegenden des Balkans durchgeführten Versuche mit Neocid bewiesen die außerordentlich gute Wirksamkeit und praktische Anwendungsmöglichkeit des neuen Entlausungsmittels. Etwa zur gleichen Zeit wurde den damals kriegführenden Mächten das Geheimnis der insektiziden Wirksamkeit des Dichlordiphenyltrichlormethylmethans mitgeteilt. In den U. S. A. hatte man sich vorher schon über das neue Insektizid informiert. 1943 wurde das Mittel unter dem Namen DDT bei den amerikanischen Streitkräften eingeführt und bewährte sich besonders bei einer im Winter 1943/44 im Frontgebiet von Neapel ausgebrochenen Fleckfieberepidemie, die binnen drei Wochen eingedämmt werden konnte. Das seit dem Sommer 1944 in der deutschen Italien-Armee angewandte Präparat Lauseto (ehemalige I. G.-Farben Leverkusen) vermochte sehr bald infolge seiner ausgezeichneten insektiziden Wirkung die bisherigen übelriechenden und mangelhaften Läusevertilgungsmittel zu verdrängen. Als Truppenarzt eines seit Monaten im Fronteinsatz stehenden Infanterie-Bataillons wurde ich bei der erstmaligen Anwendung des Imprägnierungsmittels Lauseto förmlich von seiner frappanten Wirkung überrascht. Innerhalb weniger Tage waren die bis dahin von Läusen stark befallenen Soldaten meines Bataillons zum größten Teil läusefrei. Nach dreiwöchigem Tragen von imprägnierter Wäsche konnte ich im Bataillon keinen Fall von Verlausung mehr feststellen. Der Wirkstoff des Lauseto dürfte chemisch ebenfalls zur selben Gruppe gehören wie das Dichlordiphenyltrichlormethylmethan, da zwischen beiden Präparaten eine deutliche Analogie in ihrer Wirkung zu beobachten ist.

Von den acht theoretisch möglichen Isomeren des Hexachlorcyclohexans sind vier bekannt. Schon 1825 erfolgte die Darstellung des α -Isomers durch Faraday. 1891 gelang Friedel die Synthese des β -Hexachlorcyclohexans. 21 Jahre später stellte Van der Linden zwei weitere Isomere dar, darunter auch das γ -Hexachlorcyclohexan, das einzige wirksame Isomer dieser chemischen Verbindung. Die einzelnen Isomere des Hexachlorcyclohexans sind durch die Stellung der Wasserstoff- und Cloratome zur Ringebene des Hexans gekennzeichnet. Es handelt sich hier ähnlich wie beim Inosit um eine cis-trans-Isomerie, die je nach Stellung der Atome im Molekül das physikalisch-chemische Verhalten der Verbindung bestimmt und ebenfalls auch die pharmakologische Wirkung des Hexachlorcyclohexans wesentlich beeinflusst.

Im Jahre 1943 erst wurde durch Versuche von Bory und Glaser die gute antiparasitäre Wirksamkeit des γ -Hexachlorcyclohexans festgestellt. Auf der entomologischen Abteilung des belgischen Nationalmuseums für Naturgeschichte wurde das Präparat gegen Motten und Wanzen ausprobiert und zeigte überraschend gute Ergebnisse. Gegen Läuse wirkte das Mittel pro

Einheit besser als das DDT. Nach Arbeiten von Létard und de Sacy erwies sich das γ -Hexachlorcyclohexan in den gegen Insekten angewandten Dosen für den Menschen als völlig ungefährlich. Auf Grund der gemachten Erfahrungen fand es bald neben dem DDT in den westlichen Ländern Europas umfangreiche Anwendung. In England ist das Mittel unter dem Namen „666“ (analog zur chemischen Summenformel $C_6H_6Cl_6$) bekannt.

Die Darstellung des Dichlordiphenyltrichlormethylmethans erfolgt durch Einwirkung von zwei Molekülen Chlorbenzol auf ein Molekül wasserfreies Chloral in Gegenwart von Schwefelsäure und eines geeigneten Katalysators. Allein ein Isomer, das 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan wirkt insektizid; zwei Chloratome stehen bei dieser Verbindung an zwei Sechseringen in Para-para-Stellung. Dichlordiphenyltrichlormethylmethan ist eine weiße, kristalline, fast geschmacklose Substanz, die einen angenehmen aromatischen Geruch verbreitet. Ihr Molekulargewicht beträgt 354,5, die Dichte 1,6. Gegen Wärme ist die Substanz sehr stabil, der Schmelzpunkt liegt bei 190°C , der Siedepunkt bei etwa 300°C . Die Dampfspannung ist bei gewöhnlicher Temperatur sehr gering; bei 40°C ist ein Gewichtsverlust kaum feststellbar, bei 90°C kann man nach drei Tagen eine geringe Gewichtsabnahme nachweisen. Ebenfalls sehr beständig ist die Verbindung gegen Licht, Sauerstoff, ultraviolette Strahlen, Wasserdampf, kochendes Wasser und biologische Faktoren. Dichlordiphenyltrichlormethylmethan ist wasserunlöslich; gut löst es sich in Cyclohexan, Benzol, Petroleum, Aethylenglykol, Chloroform, Xylol, Azeton, Tetrachlorkohlenstoff, Aether, Sesamöl, Kerosin und 95%igem Aethylalkohol. Die Substanz greift Holz, Textilien und Leder nicht an, so daß sie unbeschränkt angewandt werden kann.

Die Synthese des Hexachlorcyclohexans geschieht allgemein durch die Reaktion von Chlor auf Benzol unter Einwirkung von Licht. Durch die Ermittlung des Schmelzpunktes der verschiedenen Isomere kann man dieselben sehr gut voneinander unterscheiden. Das α -Isomer schmilzt bei 158°C , das β -Isomer bei 310°C , das γ -Isomer bei 112° bis 113°C und das δ -Isomer bei 129° bis 25°C . Das γ -Hexachlorcyclohexan ist ein kristallines, leicht flüchtiges Pulver. Sein Molekulargewicht beträgt 291. Bei Temperaturen von 15° bis 25°C bleibt die Verbindung stabil. Die Dampfspannung ist wesentlich höher als beim Dichlordiphenyltrichlormethylmethan, daher erklärt sich auch seine geringere Dauerwirkung. Das Hexachlorcyclohexan ist in fast allen organischen Lösungsmitteln gut löslich.

Die praktische Anwendung eines Insektizids verlangt als Grundeigenschaft seine relative Unschädlichkeit für den Menschen und eine selektive Giftwirkung auf das parasitierende Insekt. Nach praktischen Erfahrungen in der modernen Schädlingsbekämpfung lassen sich diese Bedingungen

durchaus erfüllen. Die insektizide Eigenschaft einer Substanz ist stets eine relative, sie ist nicht bloß von der Qualität, sondern auch von der Quantität des aufgenommenen Stoffes und von der körperlichen Beschaffenheit des zu treffenden Objekts abhängig. Werden diese Bedingungen nicht erfüllt, so wird der geforderte Effekt unverwirklicht bleiben. Im Vordergrund jeder Kontaktgiftwirkung steht die Möglichkeit einer guten Adsorption und Resorption durch den Organismus. Bei der Adsorption kommt es zur geringfügigsten Art der Strukturveränderung, zur einfachen Anlagerung des Giftstoffes an die Zellbestandteile. Der Vorgang der Adsorption ist reversibel, da keine stoffliche Veränderung oder Zerstörung der Zelle selbst nachgewiesen werden kann. Die Diffusion und Resorption von Giften ist abhängig von ihrer Löslichkeit. Als Folge der Diffusions- und Resorptionsvorgänge kann die Konzentrierung von Giften in besonderen Gewebeteilen gewertet werden; lipoidlösliche Stoffe werden sich vorzugsweise in lipoidhaltigem Gewebe anreichern, wasserlösliche eher in der Gewebsflüssigkeit. Die Lösungsvorgänge sind somit eine Ursache der elektiven Organwirkung. Die vorzüglichen insektiziden Eigenschaften des Dichlordiphenyltrichlormethylmethans beruhen auf seiner guten Adsorptionsmöglichkeit von der sonst gegen chemische Substanzen sehr widerstandsfähigen Epikutikula und dem guten Permeabilitätsvermögen durch die Kutikula infolge der Lipoidlöslichkeit des Mittels. Auf Grund des im Insektenorganismus herrschenden Diffusionsgefälles kommt es zur Ansammlung des Giftes im Nervensystem und dadurch später infolge qualitativer pharmakonomischer Eigenschaften der Wirksubstanz zu einem typischen Vergiftungszustand, der durch Tremor, Koordinationsstörungen und Krämpfe charakterisiert wird. Die Wirkungsweise dieses Mittels ist durch zwei Faktoren gekennzeichnet, einmal durch die physikalisch-chemische Komponente, die für die Aufnahme und Verteilung des Giftes im Insektenorganismus verantwortlich gemacht wird und zum anderen durch die pharmakologische Komponente, der man die neurotrope Wirkung zuschreibt.

Bei dem Vergiftungsvorgang wird die Motilität der vergifteten Tiere laufend gesteigert. Allmählich treten ataktische Bewegungen auf, wahrscheinlich auf Störungen im lokomotorischen Zentrum beruhend. Im fortgeschrittenen Stadium der Vergiftung nehmen die Insekten die Rückenlage ein, tonische und klonische Krämpfe der einzelnen Gliedmaßen lösen sich einander ab. Die Tiere sind nicht mehr in der Lage, sich wieder aufzurichten. Im letzten Stadium der Vergiftung kommt es dann schließlich durch ständige Betätigung der Pharynxpumpe zur Aufblähung und zum Platzen des Magens und somit zum exitus letalis (Emmel). Während des Vergiftungsvorganges beobachtet man ein in der Natur sehr seltenes Phaenomen, die Selbstamputation von Gliedmaßen. Nach Emmel erfolgt die Autotomie vornehmlich zwischen Femur und Trochanter und zwar auf einem chemischen Reiz hin. Die abgeworfenen Beine führen noch einige Zeit nach ihrer

Amputation krampfartige Bewegungen aus, was auf der Dezentralisierung des Nervensystems bei den Arthropoden beruht. Ich bin der Ansicht, daß es sich bei der Autotomie um eine Abwehrreaktion des Organismus handelt. Das Insekt versucht durch Abwerfen des von der stärksten Giftkonzentration betroffenen Körperteils einer tödlichen Vergiftung zu entgehen. Das Insekt selbst ist unfähig, durch fermentative Abwehr das eindringende Insektizid unschädlich zu machen oder durch Verlangsamung der Stoffwechselvorgänge die Resorption zu erschweren. Im Gegenteil, durch die neurogen gesteigerte Motilität wird die Giftaufnahme noch beschleunigt. Die dosis letalis min. soll nach Angaben schweizer Autoren für die Stubenfliege etwa 600 γ pro kg Körpergewicht betragen.

Die tödliche Vergiftung mit Hexachlorcyclohexan zeigt mehrere Parallelen zu derjenigen mit Dichlordiphenyltrichlormethylmethan. Jedoch scheint der Tod des Insekts nicht allein durch unmittelbare Berührung mit der Substanz, sondern auch durch ihr Verdampfen verursacht zu werden (Bessemanns). Die dosis letalis min. für die Stubenfliege soll nach englischen Angaben etwa zehnmal kleiner sein als diejenige des DDT *), demnach ungefähr 60 γ pro kg Körpergewicht.

Die geringe Toxizität des Dichlordiphenyltrichlormethylmethans für den Warmblüter ist von der geringen Löslichkeit des Wirkstoffes in wässrigen Medien abhängig. Bei peroraler Verabreichung gelangt nur ein sehr geringer Teil zur Resorption, während die Hauptmenge des Insektizides mit der Faeces ausgeschieden wird. Die Vergiftungssymptome am Säugerorganismus erinnern an das am Insekt beobachtete Vergiftungsbild. Nach anfänglicher Schreckhaftigkeit und motorischer Übererregbarkeit der Versuchstiere entwickeln sich allmählich remittierende Krämpfe, die schließlich dann zu einem tagelangen Dauertremor führen. Dieses Syndrom weist deutlich auf eine lokale Wirkung auf das Zentralnervensystem hin. Läger kontrollierte die Stoffwechselvorgänge während des Vergiftungsablaufes und stellte eine anfänglich rasche Mobilisation des Leberglykogens mit darauffolgender Hypoglykämie fest. Läger kam zur Überzeugung, daß der Hauptangriffspunkt des Giftes speziell das sympathische Nervensystem des Warmblüterorganismus ist. Therapeutisch konnte die Vergiftung durch Dauernarkose günstig beeinflusst werden. Die dosis letalis für den Säuger und den Mensch beträgt etwa das Tausendfache von derjenigen des Insekts. Die zur Schädlingsbekämpfung anzuwendenden Konzentrationen sind daher für den Menschen praktisch ungiftig. Eine während drei Tagen und dreimal täglich verabreichten Dosen von 0,25 g wurde von einem 74 kg schweren Manne symptomlos vertragen. Zwei Vergiftungsfälle werden uns von Mühlens beschrieben, bei denen nach peroraler Aufnahme von etwa 3 bis

*) in den USA. gebräuchliche Abkürzung für das 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan.

4,5 g, bzw. 1 bis 1,5 g Kopfschmerzen, Übelkeit, Tachykardie und im ersteren Falle Erbrechen auftraten. Nach Behandlung mit Cardiaea und Diuretica waren die Vergiftungserscheinungen bis zum nächsten Tag abgeklungen. Domenjoz prüfte eingehend die Giftwirkung auf die kleinen Laboratoriumstiere und stellte dabei fest, daß Einzelgaben von 0,1 g pro kg Körpergewicht, die er per os und subkutan verabreichte, verhältnismäßig gut vertragen wurden, während die Dosen von 0,15 g bis 2 g pro kg Körpergewicht schon zum Tode führten. Bei einmaligem Einreiben mit GNB (Gesarol-Neocid-Basis) in die enthaarte Haut liegt die tödliche Dosis zwischen 250 g und 500 g pro kg Körpergewicht, dem Tausendfachen der peroralen todbringenden Dosis. Lösungen des Gesarol-Neocid-Wirkstoffes in Olivenöl erwiesen sich auf den Warmblüter fast tausendmal giftiger als bei der Verwendung in Emulsionen mit Gummi arabicum.

Létard und de Sacy prüften die Toxizität des γ -Hexachlorcyclohexans auf die Warmblüter (Kaninchen, Ratten, Mäuse). Durch Verabreichen von bestimmten Giftmengen per os, parenteral, durch Inhalation oder durch Einreiben in die Haut und Schleimhäute der Tiere kamen Létard und de Sacy schließlich zu dem Resultat, daß die zur Insektenbekämpfung angewandten Dosen völlig reizlos und ohne Vergiftungserscheinungen vom Warmblüter vertragen werden. Nach zwei Jahre langer Verwendung des Hexachlorcyclohexans als Insektenvertilgungsmittel traten sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern keine gesundheitlichen Schäden auf.

Eine erfolgreiche Schädlingsbekämpfung setzt eine genaue Kenntnis der parasitierenden Insekten und ihrer Lebensweise voraus. Die Abhängigkeit der Tiere von ökologischen Bedingungen, von den Jahreszeiten, vom Klima und die Lebensweise der einzelnen Entwicklungsstadien müssen bei der Auswahl der Bekämpfungsmethoden berücksichtigt werden. Praktische Anwendung finden die beiden Mittel Hexachlorcyclohexan und Dichlordiphenyltrichlormethylmethan in der modernen Schädlingsbekämpfung entweder gelöst in emulgierbaren Ölen und Freonen oder als feinkristallines Pulver vermengt mit Talcum etc. in Form von Pudermischungen. Die jeweilige Anwendungsform richtet sich nach dem praktischen Zweck.

Mittels Streubüchse oder mittels preßluftbetriebener Verstäubepistole werden die Puder auf die zu entwesenden Gegenstände gleichmäßig verteilt. Die Wirkungskdauer der Pulverform ist mit abhängig von der Haftfähigkeit des Mischpulvers. Emulsionen und Lösungen lassen sich sehr günstig mit Spritzpistolen und Verneblungsapparaten versprühen. Textilien werden durch Imprägnation läusefest gemacht. Wegen der besseren Haftfähigkeit des mit Emulsionen verspreuten Wirkstoffes stellt man eine längere Wirkungskdauer als bei der pulverförmigen Anwendung fest.

In Deutschland noch völlig unbekannt ist die Verwendung der beiden Insektizide kombiniert mit Freon, einer Kohlenstoff-Fluor-Verbindung.

Freon ist ein geruchloses, geschmackloses Gas, das weder die Haut, noch die Augen reizt. Es wirkt weniger toxisch als Kohlendioxyd und ist nicht explosibel. Der Siedepunkt des Freons liegt bei etwa -30°C . Bei gewöhnlicher Temperatur verdampft Freon zu einem Aerosol von äußerst kleinen Tröpfchen, die bis fünf Stunden in einem abgeschlossenen Raum schweben können. Dichlordiphenyltrichlormethylmethan ist in Freon sehr gut löslich. Beim Verspritzen des Freon-DDT-Gemisches wird der Wirkstoff gleichmäßig im Raum verteilt und für längere Zeit im Aerosol gehalten. Die in dem Raum sich befindenden Fliegen und Stechmücken sind also dauernd dem Kontakt mit dem Wirkstoff ausgesetzt. 5 mg eines Freon-Pyrethrumgemisches wirkten nach einer Minute auf sämtliche in einem 14 cbm großen Raum gehaltene Insekten tödlich. Diese Desinsektionsmethode fand in den angelsächsischen Ländern ausgedehnte Verbreitung. In Amerika stellt die Westinghouse Cy Spsitflaschen von der Größe eines gewöhnlichen Bierglases her. Beim Öffnen derselben treibt das zusammengepreßte Gas das Insektizid durch eine Kanüle nach außen. Gemische mit 1 bis 5 % DDT, 10 % Cyclohexan und 85 bis 89 % Freon-zeigten eine gute Wirkung. Die Anwendung von DDT-Aerosolen kommt besonders für geschlossene Räume (Wohnungen, Krankenhäuser) in Frage. Infolge ihrer gleichmäßigen Verteilung in der Atmosphäre kann der Wirkstoff in alle Ritzen und Spalten der zu entwesenden Räume eindringen.

Die beiden Präparate, das DDT und das γ -Hexachlorcyclohexan, sind bereits hinsichtlich ihrer Wirkung auf Insekten und Spinnentiere geprüft worden. In der Fachliteratur wurden Zecken und Schaben als besonders widerstandsfähig gegen DDT angegeben (Domenjoz, Mooser, Emmel). Sie erwiesen sich gegenüber den beiden genannten Insektiziden resistenter als die meisten Tiere ihres zoologischen Stammes. Da meines Wissens Ergebnisse eingehender Prüfungen der beiden Präparate, insbesondere des wirksameren γ -Hexachlorcyclohexans auf Zecken und Schaben bisher nicht veröffentlicht wurden, habe ich die hier noch bestehende Lücke durch experimentelle Untersuchungen auszufüllen versucht *).

Über die von mir erhaltenen Befunde soll in nachfolgenden Ausführungen zusammenfassend berichtet werden.

Als Testtiere für meine Versuche benutzte ich die afrikanische Zecke, *Ornithodoros moubata* L. und die deutsche Küchenschabe, *Phyllodromia germanica* L.

*) Die für meine Untersuchungen benötigte Versuchsmenge des γ -Hexachlorcyclohexans wurde mir von der chemischen Fabrik E. Merck in Darmstadt, die Versuchsmenge des 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethans von den Höchster Farbwerken in Frankfurt a.M.-Höchst lebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt. Ich möchte an dieser Stelle nicht versäumen, Herrn Direktor Dr. Dalmer in Darmstadt sowie Herrn Dr. Pfaff in Frankfurt a. M.-Höchst meinen verbindlichsten Dank für ihre gütige Unterstützung auszusprechen.

Die Ornithodoren gehören dem zoologischen Unterstamm der Spinnentiere an. Sie sind blutsaugende Parasiten, übertragen die *Spirochaeta Duttoni*, den Erreger des afrikanischen Rückfallfiebers (Zeckenfieber) und schädigen ihren Wirt primär durch Einverleiben eines Lähmung erzeugenden Drüsensekrets. Diese Zecken, die nach jeder metamorphotischen Häutung am Menschen oder Nagetier Blut saugen, können viele Monate ohne Nahrungsaufnahme leben und bleiben lebenslänglich ansteckungsfähig, ja selbst ihre Nachkommen sollen durch germinative Übertragung der Spirochäten infektiös sein. Die Heimat dieser Zecken ist Nordafrika und die Küstengebiete der Mittelmeerländer. Am häufigsten trifft man *Ornithodoros moubata* L in den primitiven und schmutzigen Eingeborenenhütten am Flußufer des Nils an.

Die Zeckenzucht hielt ich in Standgläsern, deren Böden entweder mit Sand oder Fließpapierschnitzeln bedeckt waren. Die Temperatur des Thermostaten betrug 22° bis 27° C, seine relative Luftfeuchtigkeit etwa 30 bis 50 %. Die Zecken wurden von mir alle drei bis fünf Wochen abwechselnd an der enthaarten Bauchhaut von Meerschweinchen oder weißen Mäusen gefüttert. Die Eiablage der geschlechtsreifen Weibchen erfolgte regelmäßig nach jeder Blutmahlzeit. Innerhalb von 8 Monaten hatte sich meine Zeckenzucht um das Hundertfache vermehrt.

Das Insekt *Phyllodromia germanica* L ernährt sich größtenteils von Nahrungsmittelvorräten und Küchenabfällen. Wir finden die Schabe oft in Bäckereien, Großküchen und Nahrungsmittellagern verbreitet. Eine gewisse medizinische Bedeutung kommt ihr als gelegentliche mechanische Überträgerin von Krankheitskeimen zu.

Ich züchtete die Küchenschaben in Aquarien, deren Böden teils mit trockenen, teils mit feuchten Sägespänen bedeckt waren. In den Zuchtgefäßen befand sich Holzwohle, in die sich die negativ phototaktischen Tiere bei Lichteinwirkung verkriechen konnten.

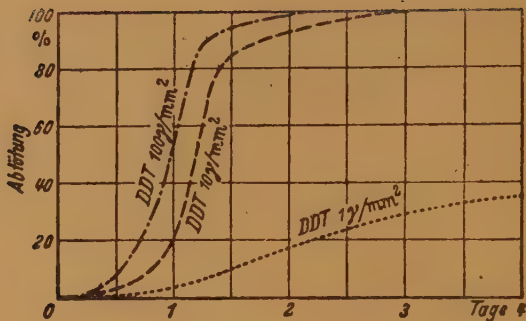
Eine toxikologische Wertbestimmung hat den Zweck, die Konzentration, bei der hundertprozentige Abtötung erfolgt, festzustellen. Die bei den Versuchen ermittelte dosis letalis wird bei der praktischen Anwendung die Wirkstoffkonzentration des Schädlingsbekämpfungsmittels bestimmen. Der toxische Wert eines Giftes wird durch die Lebensdauer der dem Gift ausgesetzten Insekten ermittelt, d. h. durch die Zeit von der ersten Giftaufnahme bis zum exitus letalis. Bei der Prüfung ist zu berücksichtigen, daß die Testtiere der gleichen Species angehören und die Umweltfaktoren die gleichen sind. Weiterhin ist die normale Sterblichkeit der Tiere in Betracht zu ziehen. Anpassen der Versuchsanordnungen im Laboratorium an die natürlichen Verhältnisse hat einen besonderen praktischen Wert. „Jede Laboratoriumsprüfung hat nur dann Sinn, wenn sie die Bedürfnisse der Praxis berücksichtigt und ihre Kriterien der Erfahrung der Praxis entnimmt“ (Borchers und May).

Die Toxizität eines Schädlingsbekämpfungsmittels wird durch die Umweltbedingungen — dazu gehören die Temperatur, die Luftfeuchtigkeit, der Luftdruck, die Bodenfeuchtigkeit und die Strahlung — wesentlich beeinflusst. Die Wirkung dieser Komponenten steigert oder vermindert einmal die Reaktionsfähigkeit des anzugreifenden Organismus und zum zweiten ändert sie den chemisch-physikalischen Zustand des Bekämpfungsmittels, was sich günstig oder ungünstig auf den Vergiftungsvorgang auswirkt. Die Geschwindigkeit, mit der der Vergiftungsprozeß abläuft, hängt von der Resorbierbarkeit des Wirkstoffes ab. Durch Beschleunigung der Stoffwechselvorgänge am Arthropodenorganismus wird gleichzeitig die Resorption des Giftes begünstigt. Besonders Temperatur und Feuchtigkeit werden den Stoffwechsel wesentlich beeinflussen. Beiden Faktoren wird daher bei der Beurteilung der Toxizität insektizider Mittel eine besondere Bedeutung beizumessen sein.

Der Frage, inwieweit die Temperatur die Wirksamkeit der mir zur Untersuchung vorliegenden Insektizide beeinflusst, galt mein erster Versuch. Ich ging von der Überlegung aus, durch Steigerung der Temperatur eine Beschleunigung des Vergiftungsablaufes zu erreichen.

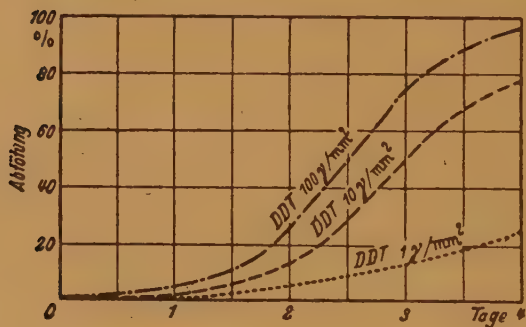
Zu dem nachfolgendem Testversuch verwandte ich DDT in verschiedenen Konzentrationen; als Testtiere dienten mir Nymphen (I. Stadium) von *Ornithodoros moubata* L., die etwa 3 Wochen zuvor zuletzt gefüttert worden waren. Ich brachte je 30 Tiere in verschlossene Reagensgläser, deren Böden mit imprägnierten Fließpapierschnitzeln belegt waren. Zusammengesetzt bildeten die Fließpapierschnitzel pro Reagensglas eine Fläche von 20 cm^2 , die mit einer bestimmten Giftkonzentration getränkt war. Der Kontakt mit dem Wirkstoff erfolgte ausschließlich durch Umherkriechen der Zecken auf den imprägnierten Fließpapierschnitzeln. Der Schmelzpunkt der von mir angewandten Wirksubstanz lag zwischen 180° und 200°C . Als Lösungsmittel benutzte ich Azeton, das sich selbst in reinem Zustand gegen die Zecken in einer Flächenkonzentration von $0,01\text{ cm}^3/\text{cm}^2$ als unschädlich erwies. Ich prüfte die Resistenz der Tiere gegen Flächenkonzentrationen von $100\gamma/\text{mm}^2$ bis $0,01\gamma/\text{mm}^2$ bei Temperaturen von 18° und 33°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 40 bis 50 %.

Die Wirksubstanzmengen von $0,01\gamma/\text{mm}^2$ und $0,1\gamma/\text{mm}^2$ zeigten praktisch keine Wirkung, nur bei $0,1\gamma/\text{mm}^2$ Wirkstoffgehalt und 33°C Temperatur konnte ich nach einer Woche eine 50 %-ige Abtötung beobachten. Bei den Versuchen mit den höheren Konzentrationen des DDT war die zunehmende Intensität der Giftwirkung deutlich zu erkennen. Die nachstehenden graphischen Darstellungen lassen die verschiedene Toxizität des 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethans bei verschiedenen Temperaturen und Flächenkonzentrationen ohne weiteres erkennen.



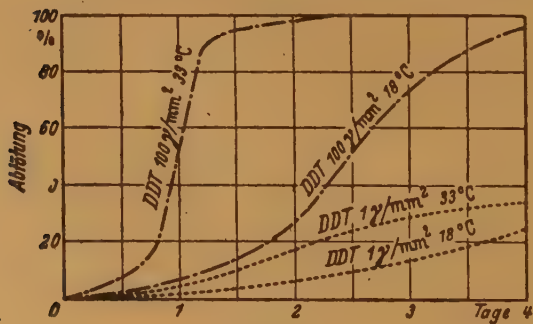
Figur 1

Insektizide Wirkung von DDT auf *Onithodoros moubata* L. (I. Nym. Stad.) bei 18 ° C. Je 30 Tiere pro Gruppe.



Figur 2

Insektizide Wirkung von DDT auf *Onithodoros moubata* L. (I. Nym. Stad.) bei 33 ° C. Je 30 Tiere pro Gruppe.



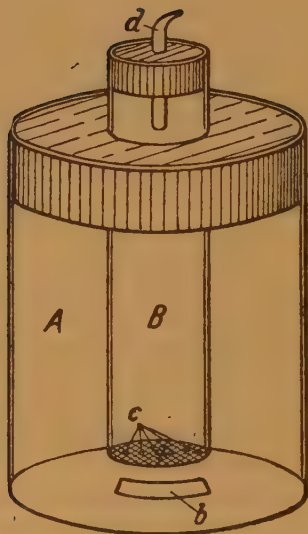
Figur 3

Vergleichende Diagramme von Figur 1 und 2

Die Kurven zeigen, daß die Giftwerte des 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethans bei 33 ° C und 18 ° C von 100 γ /mm² und 10 γ /mm² dicht beieinander liegen, während die Differenz zur nächst niederen Konzentration weit mehr beträgt. Bei 33 ° C wurde die 100%-ige Abtötung mit den beiden höchsten Flächenkonzentrationen zwischen dem 2. und 3. Tag erreicht, bei 18 ° C zwischen dem 5. und 9. Tag. Bei Temperaturerhöhung um 15 Grad (von 10 ° auf 33 ° C) hatte sich die Intensität der Giftwirkung verdoppelt bis verdreifacht. Bei der niederen Flächenkonzentration von 1 γ /mm² war die Steigerung der Giftwirkung wesentlich geringer. Dies kommt sehr deutlich in der Figur 3 zum Ausdruck. Ich fand also die Annahme, daß die Resorption des Wirkstoffes durch Temperatursteigerung und durch die damit verbundene Beschleunigung der Stoffwechselvorgänge stark begünstigt würde, durch die Ergebnisse meines Versuchs bestätigt. Bei niederen Temperaturen erfolgte durch Einschränkung des Stoffwechsels langsame Resorption; während der Kältestarre dürfte der Vergiftungsvorgang wesentlich verlängert sein. Ausschlaggebend für die praktische Verwendbarkeit des Mittels gegen afrikanische Zecken ist die maximale Giftwirkung des Insektizids bei dem vitalen Temperaturoptimum der Tiere. Unter vitalem Temperaturoptimum versteht Kemper diejenige Wärme, in der bei der relativ geringsten Sterblichkeit die größte Nachkommenschaft der Tiere erreicht wird. 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan wird sich daher bei den für seine Giftwirkung günstigen Temperaturen in den Tropen und Subtropen, dem Hauptverbreitungsgebiet der afrikanischen Zecken, als äußerst zuverlässiges Abtötungsmittel erweisen. Bei sachgemäßer Anwendung wird es dementsprechend wesentlich zur Prophylaxe des afrikanischen Rückfallfiebers beitragen können.

Um die Frage der eventuellen Atemgiftwirkung des 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethans zu beantworten, setzte ich 30 Zecken für drei Wochen den Dämpfen der Wirksubstanz aus.

Versuchsanordnung.



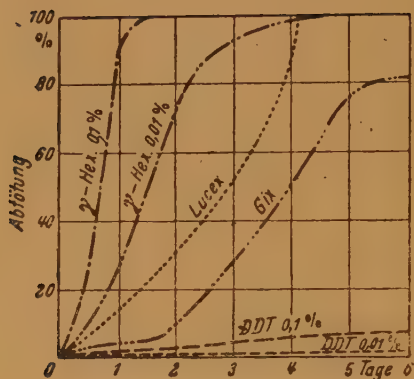
Der Versuch wurde in einem mit einer Korkplatte verschlossenen, etwa 500 ccm großem Zylinderglas (A), durchgeführt. In das Zylinderglas hatte ich eine Glasröhre (B) eingefügt, die an ihrem oberen Ende mit einem von einem dünnen Glasröhrchen (d) durchbohrten Korken und an ihrem unteren Ende mit einer doppelten Gazeschicht (a) abgeschlossen war. Die Gazeschicht (a), auf der sich die Versuchstiere (c) frei bewegen konnten, befand sich 12 mm oberhalb eines 20 qcm großen Fließpapiers (b), das mit einer DDT-Flächenkonzentration von $100 \gamma/\text{mm}^2$ versehen war. Die Dämpfe, die

das Bestreben haben, sich nach allen Richtungen gleichmäßig auszubreiten, mußten also, um an die Außenwelt zu gelangen, zwangsläufig den Weg durch die Gaseschicht (a), durch das Glasrohr (B) und durch das an seinem peripheren Ende konisch verengte Glasröhrchen (d) nehmen. Die Öffnung an dem Glasröhrchen (d) wurde deshalb ziemlich klein gewählt, um ein möglichst langsames Abdunsten aus dem Versuchsgefäß zu gewährleisten und eine damit verbundene fortwährende langsame Abnahme des Dampfdruckes zu erzielen. Die Testtiere waren also während des Versuches ständig eines stetig an Dichte abnehmenden Dampfstromes der Wirksubstanz ausgesetzt, was hier im Vergleich zum Kriterium der Praxis im verzögerten Zeitmaß geschieht.

Die Testtiere blieben während und nach dieser Applikation ohne Anzeichen einer toxischen Schädigung; selbst ihre Metamorphose wurde nicht gestört. Ich kam so zum Ergebnis, daß es sich beim Vergiftungsprozeß mit 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan (100 g/mm^2 Flächenkonzentration) gegen *Ornithodoros moubata* L. um eine reine Kontakvergiftung handeln mußte.

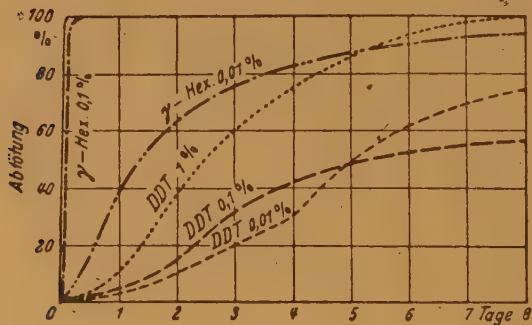
Um eine gute Vergleichsmöglichkeit zwischen dem 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan einerseits und dem γ -Hexachlorcyclohexan andererseits zu haben, prüfte ich beide Mittel sowie Gix und Lucex nebeneinander unter gleichen Bedingungen. Als Testtiere benutzte ich Imagines und Larven von *Phyllodromia germanica* L. und Nymphen (III. Stadium) von *Ornithodoros moubata* L. Die Zecken hatten vier Wochen vor dem Versuch zuletzt an weißen Mäusen Blut gesogen. Die Tiere wurden von mir nach Größe sortiert, damit in allen Versuchsgruppen ein möglichst ausgeglichenes homogenes Tiermaterial vorlag. In geschlossenen Petrischalen von 188 mm Durchmesser standen die Versuchstiere in ständiger Berührung mit einer gänzlich den Boden ausfüllenden imprägnierten Fließpapierscheibe, deren Flächeninhalt etwa $277,5 \text{ qcm}$ betrug. Als Vergleichspräparate standen mir die beiden Schädlingsbekämpfungsmittel der Höchster Farbwerke „Lucex“ und „Gix“ zur Verfügung. Gix enthält als Wirkstoff eine fluorhaltige Kohlenwasserstoffverbindung; es wird in der Praxis 3%ig als Emulsion verwandt. Lucex ist ein Läusepuder, dessen Wirksubstanz ebenfalls dem chemischen Grundkörper des DDT sehr nahe steht.

Der in Azeton gelöste Wirkstoff wurde in gleichmäßiger Verteilung auf das Fließpapier gebracht, so daß 1 ccm einer 1%igen Lösung eine Flächenkonzentration von $0,36 \text{ g/mm}^2$ bedingte. Gix und Lucex wurden nach den von der Firma beigelegten Anleitungen angewendet. γ -Hexachlorcyclohexan kam 0,1%ig in einem Talcumgemisch zur Anwendung. Während der Versuche betrug die Temperatur 25°C und die relative Luftfeuchtigkeit 30 bis 40 %. Die Ergebnisse dieses Versuches sind in den nachstehenden Kurven 4—7 wiedergegeben.



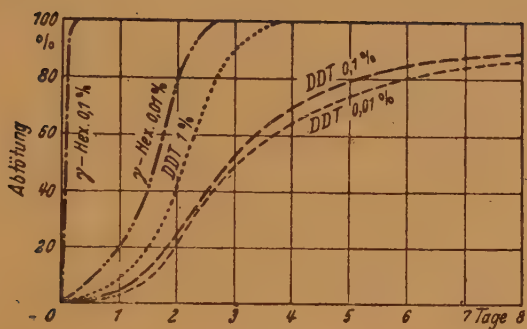
Figur 4

Insektizide Wirkung von DDT, Lucex, Gix und Hexachlorcyclohexan auf *Ornithodoros moubata* L. (III. Nym. Stad.) bei 25 ° C. Je 40 Tiere pro Gruppe.



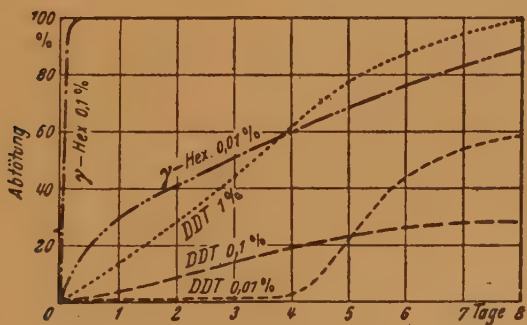
Figur 5

Insektizide Wirkung von γ -Hexachlorcyclohexan und DDT auf deutsche Schaben bei 25 ° C. Je 40 Tiere pro Gruppe.



Figur 6

Insektizide Wirkung von γ -Hexachlorcyclohexan und DDT auf Imagines von *Phyllodromia germanica* L. bei 25 ° C. Je 20 Tiere pro Gruppe.



Figur 7

Insektizide Wirkung von γ -Hexachlorcyclohexan und DDT auf Larven von *Phyllodromia germanica* L. bei 25 ° C. Je 20 Tiere pro Gruppe.

Die Figur 4 zeigt die bei gleicher Flächenkonzentration stark voneinander differierende Wirkung des 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethans und γ -Hexachlorcyclohexans auf afrikanische Zecken. Dabei erwiesen sich das puderförmige 0,1%ige und gelöste 0,01%ige γ -Hexachlorcyclohexan dem Luccex und der 3%igen Gixemulsion überlegen. Fast unwirksam blieben die Lösungen des 0,01%igen und 0,1%igen 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethans. Beim Betrachten der Figur 5 erkennt man, daß im Vergleich zur Figur 4 die Empfindlichkeit der Schaben gegenüber dem als Pulver angewandten 0,1%igen γ -Hexachlorcyclohexan im Vergleich mit derjenigen der Zecken wesentlich höher ist. Die Vergiftungsdauer ist bei den Schaben entschieden kürzer. Das auf Zecken schlecht wirkende 0,1%ige und 0,01%ige DDT hatte nach Anwendung auf *Phyllodromia germanica* L. nach fünf Tagen schon eine 50%ige Abtötung erreicht; 1%ig angewandt vernichtete es binnen acht Tagen sämtliche Testtiere. Das Überschneiden der beiden Kurven von DDT 0,01%ig und DDT 0,1%ig dürfte wohl auf biologische Unterschiede zwischen den einzelnen Larvenstadien von *Phyllodromia germanica* L. zurückzuführen sein. Dies ergibt sich besonders auch aus Figur 7, in der die Einwirkung verschiedener DDT-Konzentrationen auf verschiedene Larvenstadien der *Phyllodromia germanica* L. die Überschneidung noch deutlicher erkennen läßt. Das 1%ige DDT übertraf nach sechsständiger Einwirkungsdauer das 0,01%ige Hexachlorcyclohexan.

In den Figuren 6 und 7 stehen die Diagramme der Jugendstadien und der ausgewachsenen Tiere einander gegenüber. Auffallend ist es, daß sich die Larven von *Phyllodromia germanica* L. als wesentlich resistenter gegen die Gifte erwiesen als die Imagines.

Am dritten Versuchstag schlüpften etwa 60 kleine Larven bei $0,36 \text{ g/mm}^2$ DDT-Flächenkonzentration aus einem von einer Schabe abgelegten Kokon aus. Nach 24 Stunden waren 30, nach 48 Stunden der Rest der eben ausgeschlüpften Larven abgetötet.

Die einzelnen Vergiftungssymptome waren bei *Phyllodromia germanica* L. gut zu beobachten. Sehr häufig konnte ich bei $0,36 \text{ g/m}^2$ DDT-Flächenkonzentration die Selbstamputation von Gliedmaßen konstatieren. Die Autonomie erfolgte vornehmlich im Trochanter-Femur-Gelenk, aber nicht selten wurden von den Tieren auch distalere Abschnitte abgeworfen (Emmel, Wiesmann). Die Schaben blieben trotz einzelner amputierter Extremitäten noch für eine geraume Zeit gehtüchtig.

Bei den Versuchen erwiesen sich Zecken wesentlich widerstandsfähiger gegen die Insektizide als deutsche Schaben. Der Grund hierfür dürfte am verschiedenartigen Aufbau des Organismus der Tiere zu suchen sein. Die Larven von *Phyllodromia germanica* L. waren gegen die Gifte erheblich resistenter als die ausgewachsenen Tiere. Offenbar mag auch dies auf Gründen beruhen, die im andersartigen anatomischen Bau und in den

unterschiedlichen Lebensvorgängen der Imagines und Entwicklungsstufen zu suchen sind. Auf einen abgelegten Kokon hatte 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan keine nachweisbare Wirkung. Der Stoffwechsel im Kokon ist so gering, daß kaum eine Resorption erfolgt. Die eben ausgeschlüpften Jungtiere zeigten zunächst keine Vergiftungssymptome; erst nach direktem Kontakt mit der imprägnierten Fläche kamen sie in relativ kurzer Zeit ad exitum.

Im Hinblick auf seine universelle Verwendungsmöglichkeit prüfte ich γ -Hexachlorcyclohexan 1⁰/ig in einem Pudergemisch gegen Kopfläuse. Etwa 8 g des Puders wurden gleichmäßig zwischen das Haar und auf die Kopfhaut der verlausten Patienten gebracht. Um eine bessere Wirkung zu erzielen, wurde nach dieser Applikation eine Kopfhaut aufgesetzt, die über Nacht aufgelassen wurde. Nach etwa zehn Stunden Einwirkungszeit wurde die Haube abgenommen. Die Wirkung auf die parasitierenden Läuse war 100⁰/ig. Bereits nach dreistündiger Einwirkung empfanden die Patienten keinen Juckreiz mehr. Der Puder wurde von den Patienten bei dieser lokalen Anwendung symptomlos getragen; er reizte weder die Haut, noch rief er Kopfschmerzen hervor, noch hatte er einen Haarausfall zur Folge. Am Blutstatus und Urinbefund der behandelten Patienten konnte ich ebenfalls keine pathologische Veränderung beobachten. Es wurden von mir Erwachsene, sowie auch Kinder aller Altersklassen behandelt. Da der Puder auf Nissen keine sichere Wirkung hat, ist bei auftretenden Reziden nach rund 14 Tagen eine Wiederholung der Puderung erforderlich. Durch seine einfache Anwendung, seine Geruchlosigkeit, seine ausgezeichneten pediculociden Eigenschaften und seine gute Verträglichkeit dürfte daher das γ -Hexachlorcyclohexan in der Praxis bald ausgedehnte Verbreitung finden.

Von wesentlicher Bedeutung dürfte die Anwendung der beiden Arthropodengifte für die Kausalprophylaxe der von Insekten oder Spinnentieren übertragenen Krankheiten sein. Die jährlichen Erkrankungsziffern dieser durch Parasiten übertragenen Infektionskrankheiten sind ganz beträchtlich. Die gegenwärtigen ungünstigen Lebensbedingungen in Mitteleuropa, das nahe Zusammenleben und die unhygienischen Wohnungsverhältnisse bilden optimale Bedingungen für das Entstehen von Epidemien solcher durch Ungeziefer verbreiteter Erkrankungen. Bei der Verhütung und Bekämpfung dieser gefährlicher Seuchen werden uns daher das γ -Hexachlorcyclohexan und das 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan zweifellos sehr wertvolle Dienste leisten können.

Zusammenfassung.

Im letzten Jahrzehnt wurden die antiparasitären Eigenschaften des γ -Hexachlorcyclohexans und des 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethans entdeckt. Beide Mittel erwiesen sich durch ihre spezifische Giftwirkung auf Insekt und Spinnentier, durch ihre relative Unschädlichkeit für den Menschen und durch die Möglichkeit einer unbegrenzten synthetischen Herstellung den bisherigen Insektiziden überlegen. Die beiden Gifte sind lipoidlöslich. Ihr Angriffspunkt liegt am Nervensystem der Arthropoden. Je höher die Temperatur ist, umso schneller erfolgt die Wirkung des DDT und umso früher tritt der Tod der vergifteten Tiere ein. Bei Temperaturerhöhung um 15 Grad (von 18° auf 33° C) hatte sich die Intensität der Giftwirkung verdoppelt bis verdreifacht. Die für drei Wochen dem Dampfdruck des DDT ausgesetzten Zecken blieben während und nach dem Versuch ohne Anzeichen einer toxischen Schädigung. Afrikanische Zecken (III. Nymph. Stad.) waren sowohl gegen DDT als auch gegen γ -Hexachlorcyclohexan resistenter als deutsche Schaben, Larven von *Phyllodromia germanica* L. widerstandsfähiger gegen die Gifte als die Imagines derselben Species. Allgemein war die Intensität der Giftwirkung des γ -Hexachlorcyclohexans pro Flächeneinheit besser als die des 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethans. Bei der praktischen Anwendung gegen *Pediculus capitis* erwies sich das γ -Hexachlorcyclohexan als ein gut wirkendes Mittel.

Literatur.

- BESSEMANNS, A.: Belg. Tschr. Geneesk. 1945, 121; 1946, 15, 189. — BORCHERS, FR. u. E. MAY: Mitt. Biol. Reichsanst. Land- u. Forstwirtschaft. 50, 53 (1935). — BORY, L. et R. GLASER: Bull. Acad. Méd. 127, 728 (1943). — DOMENJOZ, R.: Schweiz. med. Wschr. 74, 952 (1944). — Arch. internat. Pharmacodynam. 73, 128 (1946). — Helvet. chim. Acta 29, 1317 (1946). — EMMEL, L.: Z. hyg. Zool. 35, 119 (1943). — Z. Naturf. 1, H. 11/12 (1947). — KEMPER, H.: Die Haus- und Gesundheitsschädlinge und ihre Bekämpfung. Berlin: Dunker u. Humblot 1943. — LÄUGER, P.: Helvet. chim. Acta 27, 71 (1944). — LÄUGER, P., H. MARTIN u. P. MÜLLER: Helvet. chim. Acta 27, 892 (1944). — LÄUGER, P., R. PULVER u. C. MONTIGEL: Helvet. phys. Acta 3, 3 (1945). — LÉTARD, H. et DE SACY: C. r. Soc. Biol. 1945, H. 7/8, 353. — MARTINI, E.: Lehrbuch der medizinischen Entomologie, 3. Aufl., Jena: Gustav Fischer 1946. — MOOSER, H.: Schweiz. med. Wschr. 74, 947 (1944). — MÜLHENS, K.: Dtsch. med. Wschr. 71, 164 (1946). — MÜLLER, P.: Helvet. chim. Acta 29, 1560 (1946). — PETERS, G.: Chemie und Toxikologie der Schädlingsbekämpfung, Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — ROSE, G.: Acta tropica 1, H. 3 (1944). — WEBER: Lehrbuch der Entomologie. Jena: Gustav Fischer 1933. — WEYER, F. u. F. ZUMPT: Grundriß der medizinischen Entomologie, Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1941.

Publication authorized by Publication Control Branch, Frankfurt Det. Information Control Division OMG for Hesse under number 3517.

Druckerei H. Köhler KG., Frankfurt a. M.-Süd, Gutzkowstraße 3.

MEIN LEBENSLAUF

Ich, Georg Arthur Hans Langbein, wurde am 18. Mai 1922 in Kassel als Sohn des Regierungsoberinspektors Ernst Langbein und seiner Ehefrau Käthe geb. Keidel geboren und im evangelischen Bekenntnis getauft.

Von Ostern 1929 ab besuchte ich die Volksschule in Eisenach und Arnstadt und ab Ostern 1933 das Realgymnasium — Fürst-Günther-Schule — in Arnstadt, das ich im Herbst 1940 mit dem Reifezeugnis verließ.

Am 20. Oktober 1940 wurde ich zum Wehrdienst eingezogen. Nach einer einjährigen Dienstzeit bei der Infanterie begann ich mit dem Wintersemester 1941/42 mein medizinisches Studium an der Universität Berlin. Die folgenden Semester studierte ich an der Universität Freiburg i. Brg., an der ich im Herbst 1943 mein Physikum bestand. Nach zwei klinischen Semestern an der Universität Straßburg wurde ich an der Italienfront als Truppenarzt bei der Infanterie eingesetzt, kam nach dem Zusammenbruch im Mai 1945 in englische Kriegsgefangenschaft, aus der ich im November 1945 nach Friedlos bei Hersfeld entlassen wurde. Ab Februar 1946 setzte ich mein Studium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main fort, an der ich Anfang April 1948 das medizinische Staatsexamen mit der Note „gut“ bestand.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. Schloßberger, für die vielen Hinweise und die ständige Unterstützung bei der Anfertigung meiner Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.